



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>4</sup> : C07J 41/00, 43/00, A61K 31/57 A61K 31/58	A1	(11) Numér de publication internationale: WO 88/ 00202 (43) Date de publication internationale: 14 janvier 1988 (14.01.88)
--	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR87/00244

(22) Date de dépôt international: 24 juin 1987 (24.06.87)

(31) Numéro de la demande prioritaire: 86/09246

(32) Date de priorité: 24 juin 1986 (24.06.86)

(33) Pays de priorité: FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG [FR/FR]; 4, rue Blaise Pascal, F-67000 Strasbourg (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : MILIONI, Catherine [GR/GR]; 84, rue 17 Noemvriou, 16341 Ilioupoli (GR). EFTHYIMIOPOULOS, Constantin [GR/GR]; 74, rue 17 Noemvriou, 16341 Ilioupoli (GR). KOCH, Bernard [FR/FR]; 24a, rue de Lièpvre, F-67100 Strasbourg (FR). JUNG, Louis [FR/FR]; JUNG, Jean [FR/FR]; 205, route d'Oberhausbergen, F-67200 Strasbourg (FR).

(74) Mandataire: NUSS, Pierre; 10, rue Jacques Kablé, F-67000 Strasbourg (FR).

(81) Etats désignés: JP, US.

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: COMPOUNDS OBTAINED FROM THE ASSOCIATIVE SYNTHESIS OF SULFUR-CONTAINING OR SULFUR-FREE AMINO ACIDS WITH PREGNANE DERIVATIVES

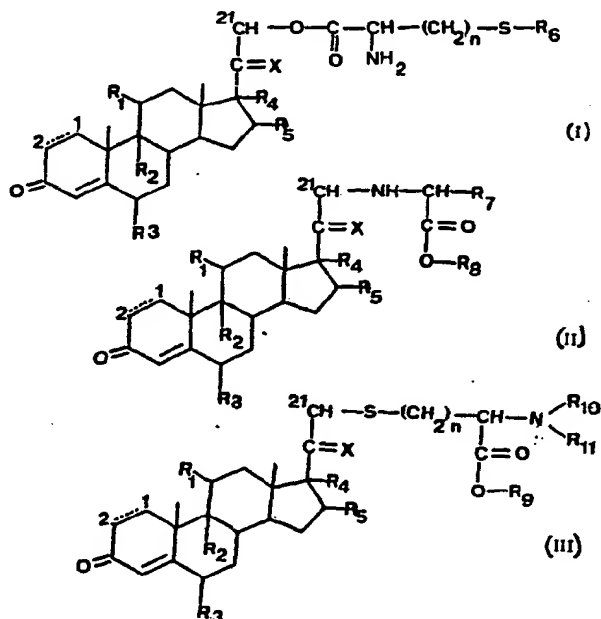
(54) Titre: COMPOSES DE SYNTHESE ASSOCIATIVE D'ACIDES AMINES SOUFRES OU NON SOUFRES AVEC DES DERIVES DU PREGNANE

## (57) Abstract

Compounds obtained from the associative synthesis of sulfur-containing or sulfur-free amino-acids with derivatives of  $\Delta$ -4 pregnene 3,20-dione or with derivatives of  $\Delta$ -1,4 pregnadiene 3,20-dione having the general formulae (I), (II), and (III), having glucocorticoid and anti-inflammatory properties have been prepared and tested. The pharmaceutical compositions, the medicaments containing them as well as their applications are claimed, particularly in the cutaneous and ophthalmic fields.

## (57) Abrégé

Des composés de synthèse associative d'acides aminés soufrés ou non soufrés avec des dérivés du  $\Delta$ -4 pregnène 3,20-dione ou avec des dérivés du  $\Delta$ -1,4 pregnadiène 3,20-dione de formules générales (I), (II) et (III) aux propriétés glucocorticoïdes et anti-inflammatoires ont été préparés et testés. Les compositions pharmaceutiques, les médicaments les contenant, ainsi que leurs applications sont revendiqués, en particulier au niveau cutané et ophtalmique.



**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

Composés de synthèse associative d'acides aminés soufrés ou non soufrés avec des dérivés du pregnane

L'invention a pour objet des nouveaux composés de synthèse associative d'acides aminés soufrés ou non soufrés avec des dérivés du  $\Delta$ -4 pregnène 3,20-dione ou avec des dérivés du  $\Delta$ -1,4 prénadiène 3,20-dione, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques en présence du groupement aminé ou leurs sels minéraux en présence du groupement carboxylique, leurs procédés de préparation, leur activité pharmacologique et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Actuellement, les stéroïdes anti-inflammatoires présentant une hydrosolubilité ont déjà été décrits, en particulier, en vue de leur utilisation par voie injectable. A cet effet, la synthèse des esters en position 21 et/ou 17 de stéroïdes avec des acides polybasiques ou des acides aminés est déjà décrite.

D'autre part, des stéroïdes anti-inflammatoires obtenus par synthèse associative entre des acides aminés et des stéroïdes présentant un groupement ester en 21 et soufrés au niveau de la chaîne latérale, mais ne présentant pas de groupement aminé libre salifiable ont également déjà été décrits.

La présente invention concerne des composés anti-inflammatoires stéroïdiens résultant d'une synthèse associative entre le stéroïde et les acides aminés et présentant un effet réservoir associé à un tropisme cutané où un groupement hydrosoluble sous forme de sel minéral ou organique est favorable.

Pour obtenir cette double activité conjointe, les nouvelles structures revendiquées présentent, et répondent aux trois formules générales I, II et III:

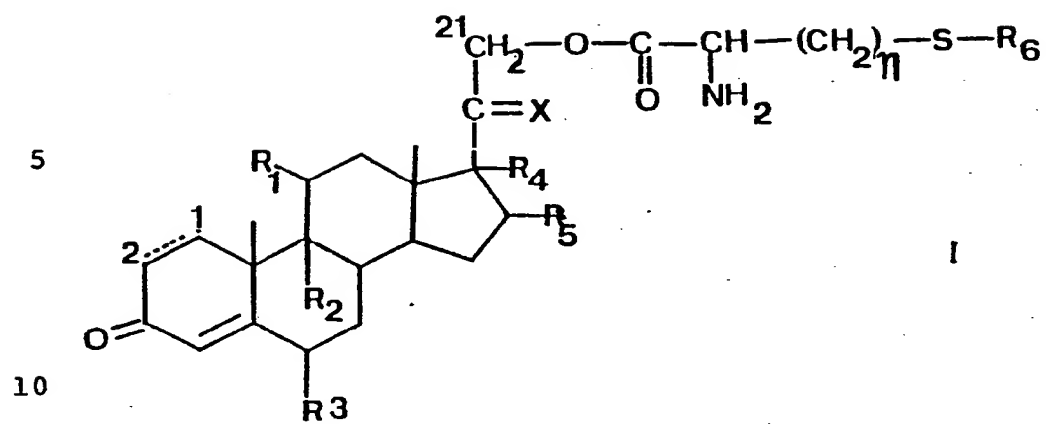
- Soit une liaison ester en 21 mais comprenant une structure amino acide soufrée au groupement amine libre (formule générale I).

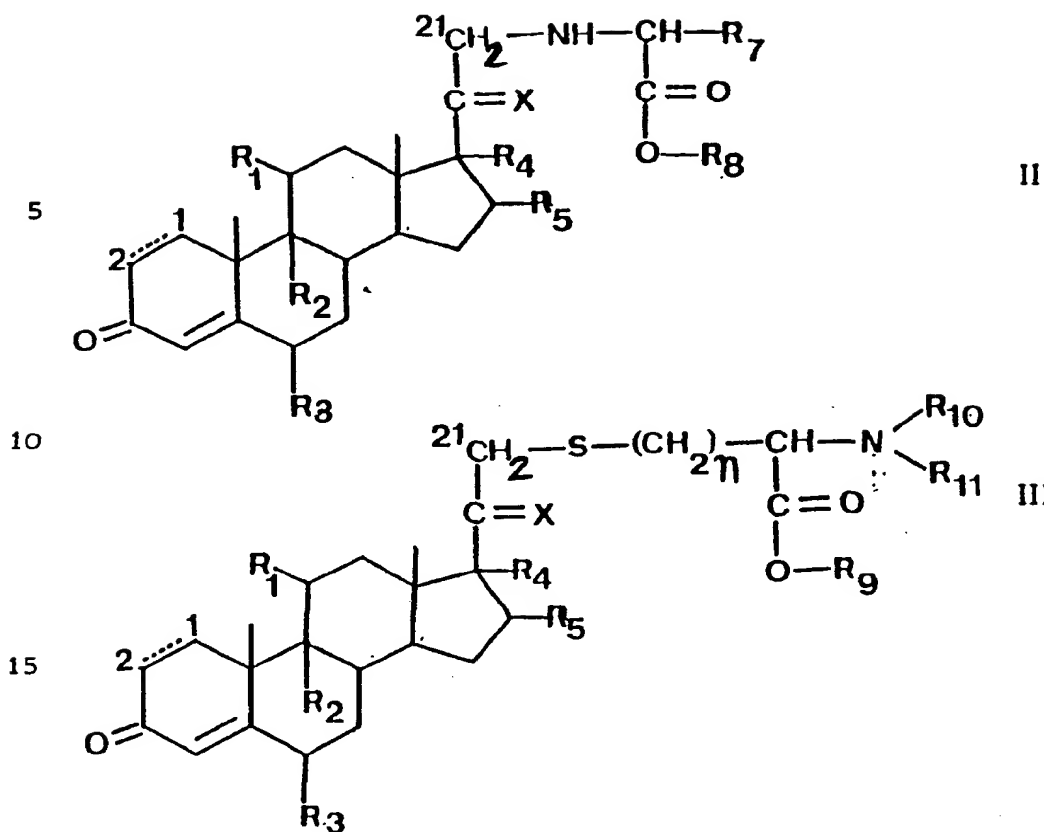
- Soit un groupement aminé en 21 d'origine amino acide soufré ou non (formule II).

- Soit un groupement soufré en 21 et une structure d'acide amino terminale (formule III).

## FEUILLE DE REMPLACEMENT

1/1





20 dans lesquelles:

-pour les trois formules générales I, II et III

la liaison C1-C2 peut être une liaison saturée (dérivés de l'hydrocortisone p.ex).  
ou peut être une liaison éthylénique (dérivés de la dexaméthasone p.ex);

25 R1 représente un atome d'oxygène, ou de soufre, ou de chlore, ou encore un hydroxyle;

R2 et/ou R3 représentent un atome d'hydrogène, ou de fluor, ou de chlore, ou encore un groupement méthyle;

R4 et/ ou R5 représentent un hydrogène, ou un hydroxyle, ou un méthyle, ou un éthyle ; R5 pouvant aussi être un méthylène;

30 R4 et R5 peuvent former un hétérocycle du type-O-CH(Y)-O- ou -O-C(Y)2-O-,  
Y étant un hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbone;

X représente un oxygène, ou un soufre;

-pour la formule I

35 n vaut 1 ou 2;

R6 peut représenter un méthyle, ou un groupement arylalkyle, ou tout autre groupement utilisé pour la protection de la fonction thiol;

R6 peut correspondre à l'ensemble de la structure I donnant une duplication de la formule I avec formation d'un pont disulfure;

-pour la formule II

5 R7 représente un hydrogène d'origine glycine, ou un groupe alkyle linéaire, en particulier un méthyle d'origine alanine, ou un groupe alkyle ramifié, d'origine valine, leucine, isoleucine, ou un groupe hydroxyalkyle linéaire, d'origine sérine, thréonine, ou un groupe thioalkyle d'origine méthionine, ou un groupe thiolalkyle d'origine cystéine, ou un groupe arylalkyle soit p.ex. benzyle d'origine phénylalanine, soit p.ex. hydroxybenzyle d'origine tyrosine, soit p. ex. indolylalkyle d'origine tryptophane, soit imidazolylalkyle d'origine histidine, ou 10 un groupe amidoalkyle d'origine asparagine, glutamine, ou un groupe alkyle carboxylique sous forme libre ou salifiée par le sodium p.ex., d'origine acide aspartique, acide glutamique ou cyclisé sous forme d'acide pyroglutamique, ou un groupe amino alkyle d'origine lysine, ou un groupe guanidinoalkyle d'origine arginine, ou encore un groupe dithiodiméthyle, d'origine cystine, 15 fixent symétriquement deux glucocorticoïdes;

le groupement NH peut former avec R7 un hétérocycle azoté du type pyrrolidine d'origine proline;

les différents acides aminés cités peuvent être remplacés par leurs homologues supérieurs;

20 R8 peut être un hydrogène, ou un sel correspondant du type, sodium, potassium, calcium;

R8 peut aussi être un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe arylalkyle du type benzyle ou hétérocyclique;

-pour la formule III

n vaut de 1 à 6, mais on préfère n = 1 d'origine cystéine, ou n = 2 d'origine homocystéine;

R9 peut prendre les différentes structures évoquées pour R8;

30 R10 et/ou R11 peuvent représenter un hydrogène, ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 3 atomes de carbone, structure sous forme éminée ou ammonium;

R10 ou R11 peuvent également avoir une structure -CO-Z-, Z étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié, ou arylalkyle.

35 L'invention a aussi pour objet des procédés de préparation des dérivés, tels que définis par les formules I, II et III, ci-dessus.

Pour les dérivés de formule I, le procédé consiste aux transformations successives du stéroïde en mésylate puis en dérivé iodé, ce dernier réagissant avec la fonction carboxylique d'un acide aminé dont la fonction amine est protégée par le groupement tertio-butyloxycarbonyl. Par la suite, le groupement protecteur de la fonction amine est éliminé. Le stéroïde peut être l'hydrocortisone, ou la dexaméthasone ou tout autre stéroïde glucocorticoïde à chaîne -CO-CH<sub>2</sub>OH, l'acide aminé est en particulier la cystine, la méthionine, ou encore la cystéine dont la fonction thiol est protégée.

Pour les dérivés de la formule II, le procédé consiste aux transformations successives du stéroïde en mésylate puis en dérivé iodé, ce dernier réagissant avec la fonction amine d'un acide aminé dont la fonction carboxylique est protégée par différents groupements dont les esters. La réaction peut être réalisée dans les mêmes conditions à partir du mésylate-21 du stéroïde. Le stéroïde peut être l'hydrocortisone ou la dexaméthasone ou tout autre stéroïde glucocorticoïde à chaîne -CO-CH<sub>2</sub>OH, l'acide aminé peut être en particulier la cystine, la méthionine, l'acide glutamique, ou encore l'acide pyroglutamique.

Pour les dérivés de la formule III, le procédé consiste à la transformation du stéroïde en mésylate qui réagit avec un acide aminé présentant un groupement thiol SH libre, tel que par exemple, la cystéine, ou homocystéine.

L'invention a aussi pour objet la préparation des composés définis par les formules I, II et III, sous forme de sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques en présence du groupement aminé, ou leurs sels minéraux en présence du groupement carboxylique, en particulier sous forme de carboxylates de sodium, de potassium, ou de calcium.

Les composés de formules I, II, ou III sont caractérisés en ce qu'ils représentent avantageusement l'un des composés ci-après:

- ester entre l'hydrocortisone et la cystine (formule I);
- ester entre la dexaméthasone et la cystine (formule I);
- ester entre l'hydrocortisone et la méthionine (formule I);
- ester entre la dexaméthasone et la méthionine (formule I);
- amine en C21 entre l'hydrocortisone et la méthionine (formule II);
- amine en C21 entre la dexaméthasone et la méthionine (formule II);
- amine en C21 entre l'hydrocortisone et la cystine (formule II);
- amine en C21 entre la dexaméthasone et la cystine (formule II);
- éther thiol en 21 entre l'hydrocortisone et la cystéine (formule III);
- éther thiol en 21 entre la dexaméthasone et la cystéine (formule III);

L'invention va maintenant être décrite plus en détail dans les exemples donnés ci-après à titre non limitatif, parmi lesquels:

Exemple 1 : Synthèse de diesters de la cystine à partir de stéroïdes anti-inflammatoires. (exemple correspondant aux composés de formule générale I).

Le stéroïde est transformé en mésylate-21 par l'action de chlorure d'acide méthane sulfonique dans la pyridine. Le dérivé synthétisé a été transformé par  
5 l'action de l'iodure de sodium dans l'acétone, en dérivé iodé. Le diester a été formé par la réaction du dérivé iodé avec la cystine, dont la fonction amine a été préalablement protégée par le groupement tertio-butyloxycarbone, dans le DMF et en présence de triéthylamine. Le produit final au groupement amine libre a été obtenu sous forme de sel d'addition avec l'acide bromhydrique, après avoir éliminé le groupement  
10 tertio-butyloxycarbone par l'action d'un mélange d'acide acétique/acide bromhydrique.

Le produit final a été caractérisé sur la plaque chromatographique par la coloration spécifique (rouge sur fond jaune) des disulfures, après pulvérisation avec une solution de nitroprussiate de sodium, suivie par une pulvérisation avec une  
15 solution de cyanure de sodium. La caractérisation a été complétée par des analyses spectrales en infra-rouge et résonance magnétique nucléaire. La structure a été vérifiée par la détermination de la masse moléculaire en spectrométrie de masse.

Exemple 2. : Synthèse de stéroïdes anti-inflammatoires aminés et soufrés (composés de formule générale II)

20 Le dérivé iodé du stéroïde réagit dans le DMF avec la méthionine, préalablement estérifiée, pour former le stéroïde aminé et soufré. Le composé désiré est finalement obtenu sous forme de chlorhydrate après le traitement approprié du milieu réactionnel( ac. chlorhydrique gazeux dans le méthanol, puis addition de l'éther éthylique)

25 La réaction peut être réalisée dans les mêmes conditions, à partir du mésylate-21 du stéroïde.

Pour les composés de formule générale III, le procédé de préparation est identique à celui des composés de formule générale II en faisant réagir la cystéine sur le mésylate-21 d'hydrocortosine ou de dexaméthasone.

30 Les méthodologies de préparation des différents dérivés sont les suivantes :

La préparation des intermédiaires de synthèse est décrite pour la dexaméthasone qui peut être remplacée par tout stéroïde glucocorticoïde présentant en 21 une chaîne-CO-CH<sub>2</sub>OH.

\* Méthane sulfonate-21 de dexaméthasone

35 500mg (1,3 mmol) de dexaméthasone sont dissous dans 8 ml de pyridine anhydre et la solution est agitée à 0°C. 0,4 ml de chlorure d'acide méthane sulfonique sont



ajoutés. La solution est agitée à 0°C pendant 1h. 0,2 ml de chlorure de l'acide méthane sulfonique sont ajoutés dans la solution et l'agitation est poursuivie pendant 30 min supplémentaires. Verser la solution dans l'eau froide sous forte agitation. Il se forme un précipité blanc qui est filtré et soigneusement lavé à l'eau, puis séché sur P205 dans un dessiccateur sous vide.

P.F. = 246°C

rendement : 85 %

\* Iodo-21 de dexaméthasone

520 mg (1,1 mmol) de méthane sulfonate-21 de dexaméthasone sont dissous dans 10 ml d'acétone anhydre, puis 600 mg d'iodure de sodium anhydre sont ajoutés. Le mélange est porté deux heures à reflux, puis après élimination de l'excès d'acétone, le résidu est versé dans de l'eau sous forte agitation. Il se forme un précipité jaune pâle qui est filtré et lavé à l'eau, puis séché sur P205.

P.F. : 210°C

rendement : 75 %

\* Cystine di-(desoxy-21 dexaméthasone) ester dibromhydrate

1g (3,4 mmoles) de N,N' di-t-butyloxycarbonyl cystine et 5,5 ml. de triéthylamine sont ajoutés dans 20 ml de DMF anhydre. La solution est agitée pendant quelques minutes, puis 3,01gr (6,3 mmoles) de iodo-21 de dexaméthasone sont ajoutés. Après 2 heures d'agitation à 40°C, la solution est versée dans 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement à l'eau, par une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 5 %, par une solution aqueuse de HCl 1 % et finalement à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée à sec.

Le produit a été obtenu sous forme de sel d'addition avec l'acide bromhydrique, après avoir éliminé le groupement tertio-butyloxycarbonyl par l'action d'un mélange d'acide acétique/acide bromhydrique.

P.F. : 220°C

rendement : 12 % (après la déprotection)

Les mêmes modes opératoires ont été suivis pour la synthèse des dérivés à partir de l'hydrocortisone, ainsi que pour les dérivés de la cystine avec d'autres groupements protecteurs de la fonction amine.

\*N-(desoxy-21 hydrocortisone)-21 méthionylate de méthyle

0,45 gr (2,2 mmoles) d'ester méthylique de méthionine sous forme de chlorhydrate sont dissous dans 30 ml de DMF anhydre. 4,76 ml de triéthylamine sont ajoutés et la solution est agitée pendant quelques minutes. Après l'addition de 1 gr (2,28 mmoles) de méthane sulfonate-21 d'hydrocortisone, le mélange réactionnel est chauffé à 40°C pendant 2 heures. La solution est versée dans 150 ml d'eau froide et extraite 3 fois par 100 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> et évaporée sous vide. Le résidu est dissous

dans le méthanol et transformé en chlorhydrate par la réaction d'acide chlorhydrique gazeux. Après l'addition d'éther anhydre il se forme un précipité blanc qui est filtré, puis séché sur P2 O5 .

P.F. : 238°C, déc.

rendement : 60 %

5 Dans le but d'illustrer l'invention de façon non limitative, des résultats de l'étude pharmacologique qui a été menée en rapport avec ces substances sont exposés ci-après; et sont expliqués avec références aux dessins schématiques annexés dans lesquels:

-la figure 1 représente l'effet des dérivés synthétisés sur la sécrétion de l' $\alpha$ -MSH, induite par le CRF, chez des cellules corticotropes en culture ( courbe 1: sans CRF, courbe 2: dexaméthasone, courbe 3: hydrocortisone aminé et soufré, n=15);

-la figure 2 représente l'effet des dérivés synthétisés sur la sécrétion de l'ACTH, induite par le CRF, chez des cellules corticotropes en culture ( courbe 4: sans CRF, courbe 5: dexaméthasone, courbe 6: dexaméthasone soufrée, n=15).

15 On a trouvé que les composés selon l'invention peuvent être appliqués pour la fabrication d'un médicament destiné à une utilisation thérapeutique comme anti-inflammatoire, particulièrement au niveau cutané et ophtalmique.

Dans un premier temps, on effectue l'étude des effets des molécules synthétisées sur la sécrétion de l' $\alpha$ -MSH ou de l'ACTH, induite par le CRF, chez des cellules tumorales corticotropes AtT-20 en culture.

20 Le principe de ce test siège à la capacité des cellules corticotropes (dérivés d'une tumeur de l'hypophyse antérieure) de sécréter la corticotropine (ACTH), l' $\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -Mélanocyte Stimulating Hormone) et autres peptides avec une activité qui ressemble à celle des endorphines.

25 Cette sécrétion est stimulée par le facteur d'hypothalamus CRF (Corticotropin-Releasing Factor).

La diminution donc de la sécrétion de l' $\alpha$ -MSH ou de l'ACTH est indicative de l'activité glucocorticoïde des stéroïdes synthétisés. La quantité de l' $\alpha$ -MSH ou de l'ACTH sécrétée a été déterminée par des méthodes radioimmunologiques (RIA).

30 Les cellules tumorales corticotropes AtT-20 ont été incubées, dans un milieu de culture constitué de 90% DME (Dulbecco's modified Eagle's medium) et 10 % de sérum (fœtal bovine serum). L'incubation est de 6 heures en présence de stéroïdes à la concentration de  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$  et  $10^{-7}$  M.

35 Les cellules sont ensuite lavées et préincubées pendant 60 minutes dans le milieu sans sérum.

Après addition de CRF( 10 nM) les cellules ont été incubées pendant 90 minutes en présence des stéroïdes aux concentrations données précédemment.

L'effet des molécules synthétisées sur la sécrétion de l' $\alpha$ -MSH ou de l'ACTH, induite par le CRF, chez les cellules corticotropes AtT-20 en culture, est représenté à la figure 1 et à la figure 2, respectivement.

L'incubation réalisée en absence des stéroïdes et de CRF a servi pour le control.

L'activité glucocorticoïde de l'hydrocortisone aminé et soufré ( figure 1) est équivalente à celle de dexaméthasone.

En ce qu'il concerne la dexaméthasone soufrée est envrion 10 fois moins active que la dexaméthasone (figure 2).

Les résultats montrent qu'une fonction amine ou un thioéther peuvent remplacer l'alcool primaire de la chaîne latérale du stéroïde anti-inflammatoire sans entraîner une diminution importante de l'activité glucocorticoïde.

Dans un second temps on effectue l'étude de l'activité anti-inflammatoire locale des dérivés synthétisés selon la technique de l'abcès à la carragénine.

La technique de l'abcès à la carragénine consiste à injecter par voie sous-cutanée à un rat d'une solution à 2 % de carragénine, qui développe une réaction inflammatoire caractérisée par la formation d'un abcès. L'application topique de stéroïde réduit cette réponse inflammatoire qui est quantifiée par la pesée du granulôme après dissection.

Les nouveaux composés décrits sont au moins aussi actifs que l'hydrocortisone ou que la dexaméthasone pris comme référence.

Des exemples de préparations pharmaceutiques incluant ces nouveaux composés de synthèse associative peuvent être présentés:

Collyre:

Stéroïde soufré et/ou aminé ..... 5 à 100 mg  
excipients : phosphate monosodique anhydre, hydrogenophosphate de sodium, chlorure de sodium, hydroxyéthylcellulose, polysorbate 80, eau distillée.

Crème :

Stéroïde soufré et/ou aminé ..... 5 à 100 mg  
excipients : alcool cétylstéarique, PEG 1000 monocétylether, huile de vaseline, vaseline, parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, acide citrique, citrate de sodium, eau distillée.

Pommade :

Stéroïde soufré et/ou aminé ..... 5 à 100 mg  
excipients : polyéthylène et huile de paraffine

## Lotion :

Stéroïde soufré et/ou aminé ..... 5 à 100 mg

excipients : glycérine, alcool isopropylique, polyvidone, excipient, acide citrique, citrate de sodium, eau distillée.

- 5 Les stéroïdes soufrés en se fixant sur la kératine de la peau sont des principes actifs fortement fixés au niveau de l'épiderme (effet réservoir) ; leur libération n'est que progressive et uniforme dans le temps sous l'influence des estérases cutanées.

Les stéroïdes soufrés et aminés ont un effet réservoir en se fixant au niveau de l'épiderme et un effet d'activité augmentée.

## REVENDICATIONS

1. Composés, caractérisés en ce qu'ils sont de synthèse associative d'acides aminés soufrés ou non soufrés avec des dérivés du  $\Delta$ -4 pregnène 3,20-dione ou avec des dérivés du  $\Delta$ -1,4 prégna-3,20-dione, et en ce qu'ils répondent aux trois formules générales I, II et III :

5

10

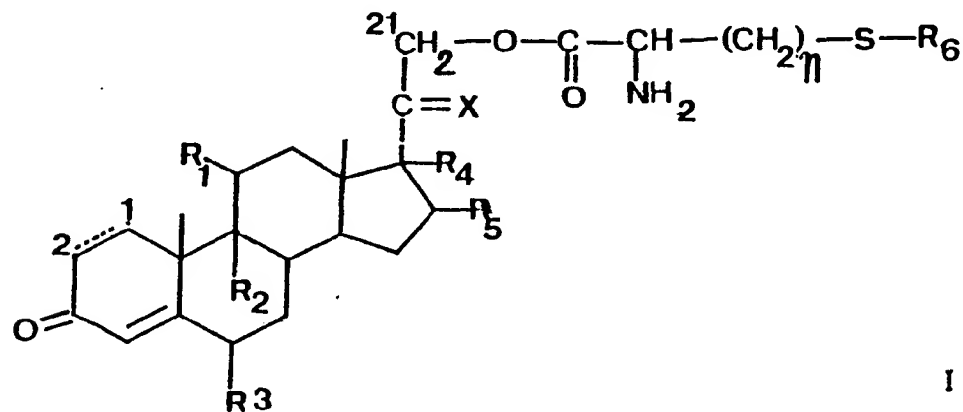
15

20

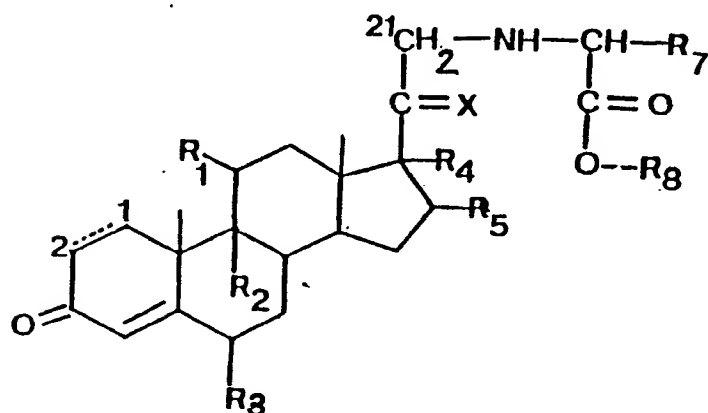
25

30

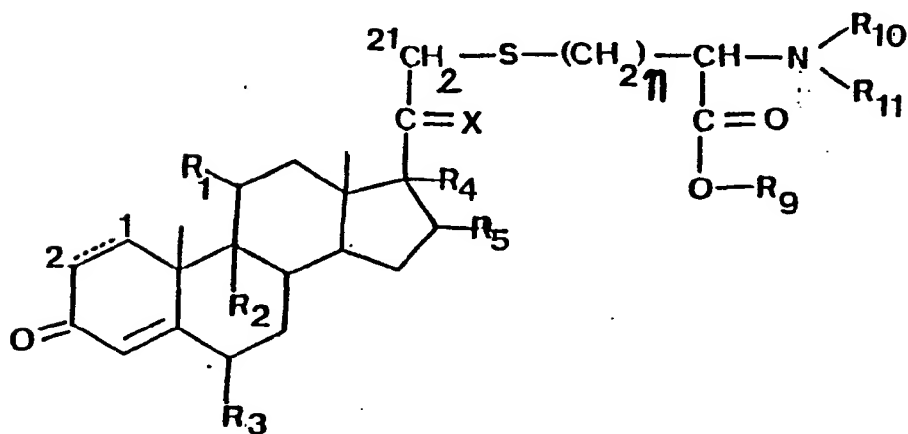
35



I



II



III

FEUILLE DE REMPLACEMENT

dans lesquelles:

-pour les trois formules générales I, II et III,

la liaison C1-C2 peut être une liaison saturée (dérivés de l'hydrocortisone p.ex).  
ou peut être une liaison éthylénique (dérivés de la dexaméthasone p.ex);

5 R1 représente un atome d'oxygène, ou de soufre, ou de chlore, ou encore un hydroxyle;

R2 et/ou R3 représentent un atome d'hydrogène, ou de fluor, ou de chlore, ou encore un groupement méthyle;

10 R4 et/ ou R5 représentent un hydrogène, ou un hydroxyle, ou un méthyle, ou un éthyle ; R5 pouvant aussi être un méthylène;

R4 et R5 peuvent former un hétérocycle du type -O-CH(Y)-O- ou -O-C(Y)2- O -,  
Y étant un hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbone;

X représente un oxygène, ou un soufre;

15 -pour la formule I

n vaut 1 ou 2;

R6 peut représenter un méthyle, ou un groupement arylalkyle, ou tout autre groupement utilisé pour la protection de la fonction thiol;

20 R6 peut correspondre à l'ensemble de la structure I donnant une duplication de la formule I avec formation d'un pont disulfure;

-pour la formule II

25 R7 représente un hydrogène d'origine glycine, ou un groupe alkyle linéaire, en particulier un méthyle d'origine alanine, ou un groupe alkyle ramifié, d'origine valine, leucine, isoleucine, ou un groupe hydroxyalkyle linéaire, d'origine sérine, thréonine, ou un groupe thioalkyle d'origine méthionine, ou un groupe thiolalkyle d'origine cystéine, ou un groupe arylalkyle soit p.ex. benzyle d'origine phénylalanine, soit p.ex. hydroxybenzyle d'origine tyrosine, soit p. ex. indolylalkyle d'origine tryptophane, soit imidazolylalkyle d'origine histidine, ou un groupe amidoalkyle d'origine asparagine, glutamine, ou un groupe alkyle

30 carboxylique sous forme libre ou salifiée par le sodium p.ex., d'origine acide aspartique, acide glutamique ou cyclisé sous forme d'acide pyroglutamique, ou un groupe amino alkyle d'origine lysine, ou un groupe guanidinoalkyle d'origine arginine, ou encore un groupe dithiodiméthyle, d'origine cystine, fixant symétriquement deux glucocorticoïdes;

35 le groupement NH peut former avec R7 un hétérocycle azoté du type pyrrolidine d'origine proline;

les différents acides aminés cités peuvent être remplacés par leurs homologues supérieurs;

R8 peut être un hydrogène, ou un sel correspondant du type, sodium, potassium, ou calcium;

- 5 R8 peut aussi être un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe arylalkyle du type benzyle ou hétérocyclique;

-pour la formule III

- 10 n vaut de 1 à 6, mais on préfère n = 1 d'origine cystéine, ou n = 2 d'origine homocystéine;

R9 peut prendre les différentes structures évoquées pour R8;

R10 et/ou R11 peuvent représenter un hydrogène, ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de préférence 1 à 3 atomes de carbone, structure sous forme aminée ou ammonium;

- 15 R10 ou R11 peuvent également avoir une structure -CO-Z-, Z étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié, ou arylalkyle.

2. Procédé de préparation des dérivés de formule I, selon la revendication 1, obtenus par transformations successives du stéroïde en mésylate puis en dérivé iodé, ce dernier réagissant avec la fonction carboxylique d'un acide aminé dont la fonction amine est protégée par le groupement tertio-butyloxycarbonyl, le groupement protecteur de la fonction amine étant éliminé à la fin, le stéroïde pouvant être l'hydrocortisone, ou la dexaméthasone ou tout autre stéroïde glucocorticoïde à chaîne-CO-CH<sub>2</sub>OH, l'acide aminé étant en particulier la cystine, la méthionine, ou la cystéine dont la fonction thiol est protégée.

- 25 3. Procédé de préparation des dérivés de formule II, selon la revendication 1, obtenus par transformations successives du stéroïde en mésylate puis en dérivé iodé, ce dernier réagissant avec la fonction amine d'un acide aminé dont la fonction carboxylique est protégée par différents groupements dont les esters, la réaction pouvant être réalisée dans les mêmes conditions à partir du mésylate - 21 du stéroïde, le stéroïde pouvant être l'hydrocortisone, ou la dexaméthasone ou tout autre stéroïde glucocorticoïde à chaîne-CO-CH<sub>2</sub>OH, l'acide aminé pouvant être en particulier la cystine, la méthionine, l'acide glutamique, ou encore l'acide pyroglutamique.

- 30 4. Procédé de préparation des dérivés de formule III, selon la revendication 1, obtenus par transformation du stéroïde en mésylate qui réagit avec un acide aminé présentant un groupement thiol SH libre, tel que par exemple, la cystéine, ou l'homocystéine.

5. Composés de formules I, II ou III selon la revendication 1, obtenus d'après le procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisés en ce qu'ils représentent avantageusement l'un des composés ci-après :

- 5 -ester entre l'hydrocortisone et la cystine (formule I);
- ester entre la dexaméthasone et la cystine (formule I);
- ester entre l'hydrocortisone et la méthionine (formule I);
- ester entre la dexaméthasone et la méthionine (formule I);
- amine en C21 entre l'hydrocortisone et la méthionine (formule II);
- amine en C21 entre la dexaméthasone et la méthionine (formule II);
- 10 -amine en C21 entre l'hydrocortisone et la cystine (formule II);
- amine en C21 entre la dexaméthasone et la cystine (formule II);
- éther thiol en 21 entre l'hydrocortisone et la cystéine (formule III);
- éther thiol en 21 entre la dexaméthasone et la cystéine (formule III);

15 6. Composés de formules I, II ou III, selon l'une quelconque des revendications 1 et 5, obtenus d'après le procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, sous forme de sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques en présence du groupement aminé, ou leurs sels minéraux en présence du groupement carboxylique.

20 7. Composés selon la revendication 6, sous forme de sels d'amines avec les acides minéraux ou organiques, ou sous forme de carboxylates de sodium, de potassium, ou de calcium.

8. Application des composés selon l'une quelconque des revendications 1, 5 à 7 pour la fabrication d'un médicament destiné à une utilisation thérapeutique comme anti-inflammatoire.

25 9. Application des composés selon la revendication 8 pour la fabrication d'un médicament destiné à une utilisation thérapeutique comme anti-inflammatoire, particulièrement au niveau cutané et ophtalmique.



1/2

FIG.1.

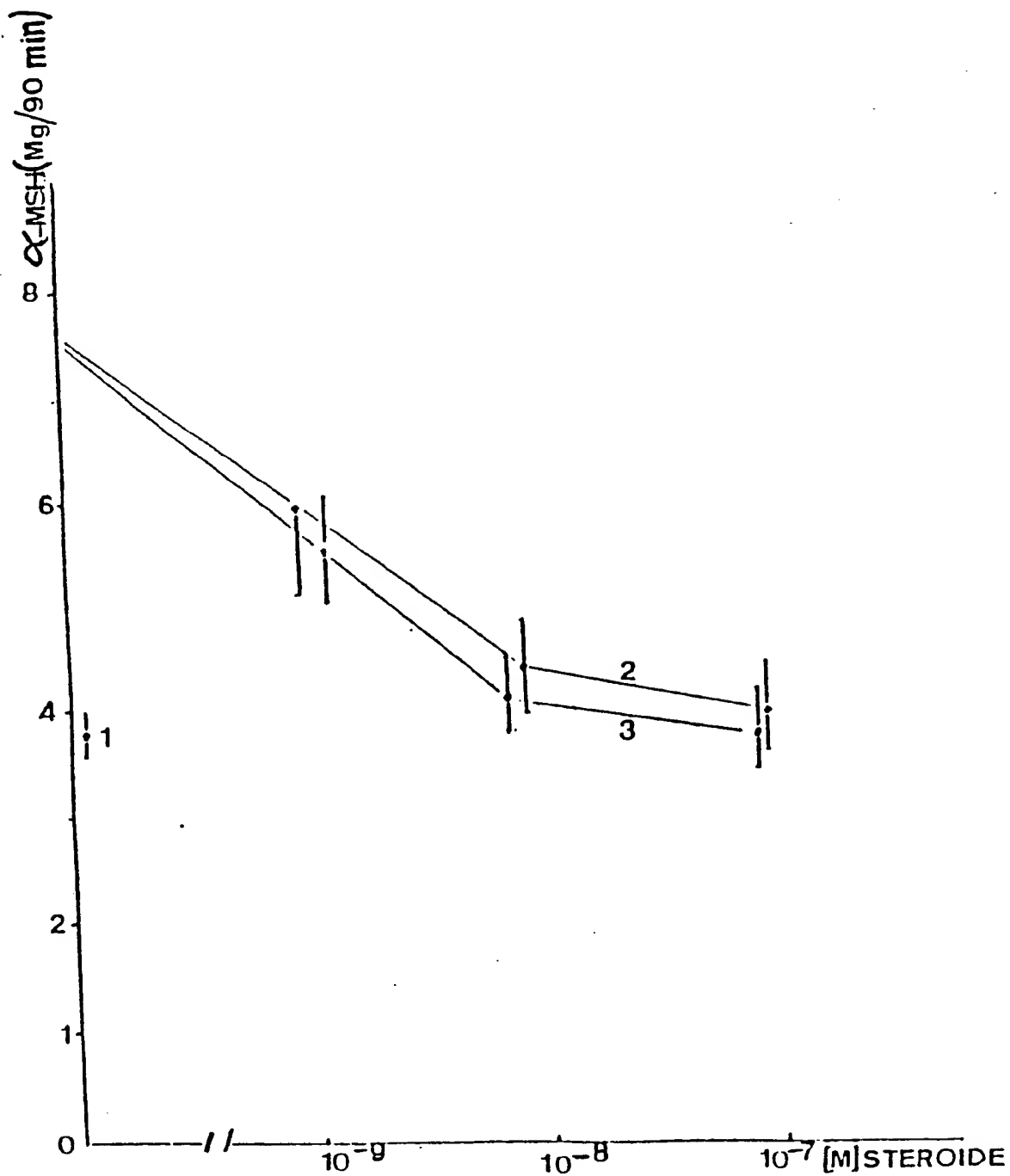
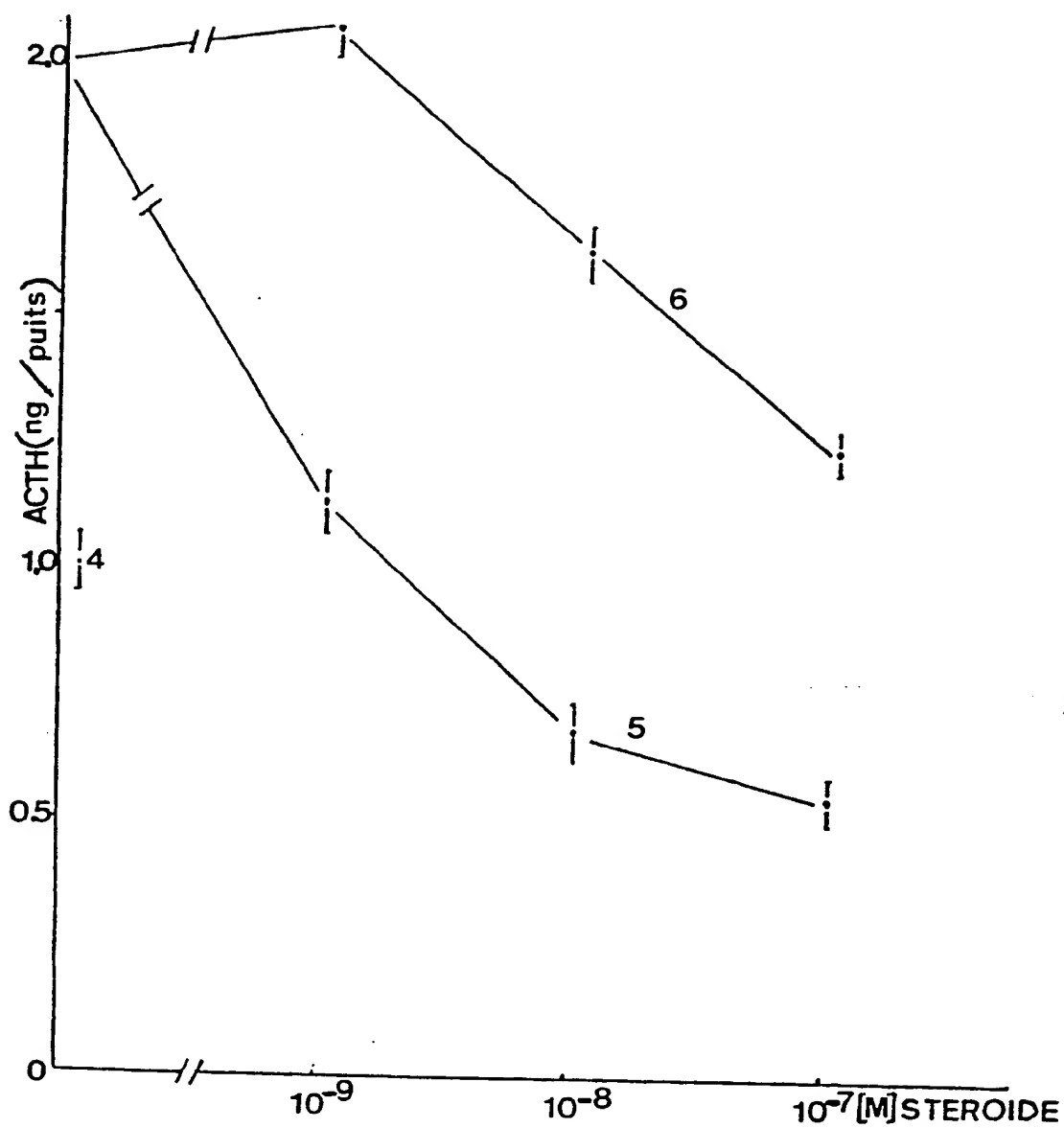


FIG. 2.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 87/00244

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>4</sup> C07J 41/00; C07J 43/00; A61K 31/57; A61K 31/58		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>4</sup>	C07J 41/00; C07J 43/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> *		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	FR, A, 2077750 (CLIN-BYLA) 5 November 1971 see claims	1, 2, 5, 8, 9
A	GB, A, 962797 (HOECHST) 1 July 1964 see claims 1, 2, 14, 17-20	1, 2, 8, 9
A	FR, A, 2459249 (PIERRE FABRE) 9 January 1981 see claims 1, 3, 8-10	1, 2, 8, 9
A	Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 74, Nr. 1, January 1985 American Pharmaceutical Association (Washington, DC, US) K. Johnson et al.: "Solution kinetics of a water-soluble hydrocortisone prodrug: hydrocortisone- 21-lysinate", pages 87-89	
A	FR, A, 1272464 (CHAS PFIZER) 21 August 1961	1, 2, 8, 9
A	FR, A, 2280383 (GLAXO) 27 February 1976 see claims 1, 4, 13	1, 2, 8, 9
-----		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
2 September 1987 (02.09.87)	26 October 1987 (26.10.87)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/FR 87/00244 (SA 17664)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 09/10/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2077750	05/11/71	DE-A,C 2100475 GB-A- 1324911 CA-A- 939335 BE-A- 762732	02/09/71 25/07/73 01/01/74 16/07/71
GB-A- 962797		None	
FR-A- 2459249	09/01/81	None	
FR-A- 1272464		None	
FR-A- 2280383	27/02/76	NL-A- 7509075 BE-A- 831931 DE-A- 2534051 AU-A- 8353175 GB-A- 1516095 CA-A- 1058610 JP-A- 51125059 CH-A- 615442 SE-A- 7508654	03/02/76 30/01/76 19/02/76 03/02/77 28/06/78 17/07/79 01/11/76 31/01/80 02/02/76

For more details about this annex :  
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N°

PCT/FR 87/00244

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB <sup>4</sup> : C 07 J 41/00; C 07 J 43/00; A 61 K 31/57; A 61 K 31/58		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB <sup>4</sup>	C 07 J 41/00; C 07 J 43/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>*</sup>	Identification des documents cités, <sup>11</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>12</sup>	N° des revendications visées <sup>13</sup>
X	FR, A, 2077750 (CLIN-BYLA) 5 novembre 1971, voir revendications	1,2,5,8,9
A	GB, A, 962797 (HOECHST) 1er juillet 1964, voir revendications 1,2,14,17-20	1,2,8,9
A	FR, A, 2459249 (PIERRE FABRE) 9 janvier 1981, voir revendications 1,3,8-10	1,2,8,9
A	Journal of Pharmaceutical Sciences, volume 74, no. 1, janvier 1985, American Pharmaceutical Association (Washington, DC, US) K. Johnson et al.: "Solution kinetics of a water-soluble hydrocortisone prodrug: hydrocortisone-21-lysinate", pages 87-89	
A	FR, A, 1272464 (CHAS PFIZER) 21 août 1961	1,2,8,9
A	FR, A, 2280383 (GLAXO) 27 février 1976 voir revendications 1,4,13	1,2,8,9
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p><sup>*</sup> Catégories spéciales de documents cités: <sup>11</sup></p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« &amp; » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
2 septembre 1987		26 OCT 1987
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		Signature du fonctionnaire autorisé J. VAN MOL

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (Janvier 1985)

# ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF

A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO. PCT/FR 87/00244 (SA 17664)

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus. Lesdits membres sont ceux contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 09/10/87

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
FR-A- 2077750	05/11/71	DE-A, C 2100475	02/09/71
		GB-A- 1324911	25/07/73
		CA-A- 939335	01/01/74
		BE-A- 762732	16/07/71
GB-A- 962797		Aucun	
FR-A- 2459249	09/01/81	Aucun	
FR-A- 1272464		Aucun	
FR-A- 2280383	27/02/76	NL-A- 7509075	03/02/76
		BE-A- 831931	30/01/76
		DE-A- 2534051	19/02/76
		AU-A- 8353175	03/02/77
		GB-A- 1516095	28/06/78
		CA-A- 1058610	17/07/79
		JP-A- 51125059	01/11/76
		CH-A- 615442	31/01/80
		SE-A- 7508654	02/02/76

Pour tout renseignement concernant cette annexe :  
voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82